

José Luís Freitas Marinho

Doenças Raras e Medicamentos Órfãos



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2016

Doenças Raras e Medicamentos Órfãos

José Luís Freitas Marinho

Projeto de Pós-Graduação apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Maria Gil Roseira Ribeiro

Resumo

A definição europeia de doença rara corresponde às doenças com uma prevalência não superior a 5 por 10 000 pessoas. Um medicamento “órfão” é um produto que se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença rara. Nas últimas décadas, têm sido verificados avanços notáveis na Medicina e, nesse sentido, as doenças raras não constituem uma exceção. No entanto, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para este grupo de doenças que afeta um número restrito de indivíduos não se tem revelado especialmente atrativo para a indústria farmacêutica. Assim, paralelamente ao aumento da consciência pública sobre as doenças raras, têm sido promovidas políticas de incentivo para melhorar o conhecimento sobre doenças raras e medicamentos “órfãos”, bem como implementada legislação específica sobre esta matéria, quer a nível da União Europeia quer dos Estados-Membros. Essas ações têm permitido melhorar progressivamente os cuidados prestados aos doentes com doenças raras em aspetos diversos, tais como a nível da organização dos cuidados de saúde, diagnóstico, prevenção, investigação e tratamento. O presente trabalho efetua uma revisão bibliográfica sobre este importante problema de Saúde Pública. No entanto, ele continua a representar um enorme desafio uma vez que presentemente são conhecidas mais de 5 000 doenças raras, todas elas com características específicas.

Palavras chave: Doenças raras e medicamentos órfãos

Abstract

The European definition of rare disease corresponds to diseases with a prevalence not more than 5 per 10 000 people. An "orphan" drug is a product intended for the diagnosis, prevention or treatment of a rare disease. In the last decades, remarkable advances have been made in Medicine and rare disease are not an exception. However, the development of therapeutic strategies for this group of diseases that affect a small number of individuals have not been particularly attractive to the pharmaceutical industry. Thus, in addition to an increased public awareness about rare diseases, incentive policies to foster the knowledge on rare diseases and orphan" drugs, and the implementation of specific legislation at European level and in European countries have been promoted. These actions are progressively improving care of patients with rare diseases in diverse areas such as healthcare organisation, diagnosis, prevention, research and therapies. This study is a literature review on this important public health problem. It remains, however, a major challenge as more than 5 000 rare diseases are currently known and each one presents its own specificities.

Keywords: Rare diseases and orphan drugs

Metodologia

A realização deste trabalho teve como objetivo efetuar uma análise bibliográfica sobre a problemática dos medicamentos órfãos e das doenças raras.

Esta dissertação é de índole teórica estando, desta forma, isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental.

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados para o desenvolvimento desta dissertação, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, num período compreendido entre os meses de setembro de 2015 e março de 2016, através de fontes de pesquisa científica tais como PubMed, B-On e motores de busca como o Google Académico dado serem as bases de dados que procedem à compilação de um maior número de artigos científicos publicados na área da saúde. A pesquisa foi efetuada utilizando as palavras-chave “medicamentos órfãos” e “doenças raras”. No período de realização da pesquisa, constavam na PubMed 125 artigos de revisão, dos quais 106 foram publicados nos últimos 10 anos e 67 publicados nos últimos 5 anos. Os critérios utilizados na seleção dos artigos recolhidos através dessa pesquisa incluíram o seu interesse para o desenvolvimento do tema, a sua redação em português ou em inglês, e a data de publicação ser referente aos últimos 5 anos, ou anos anteriores no caso do conteúdo ser considerado relevante para a elaboração do presente trabalho.

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível com a colaboração e ajuda de várias pessoas, expresso os meus agradecimentos a Professora Doutora Maria Gil Roseira Ribeiro por todo o apoio, disponibilidade e orientação prestada.

Aos meus pais e irmã por todo o apoio dado e que me acompanharam nesta longa caminhada.

Aos meus amigos que me acompanharam ao longo deste percurso.

Por fim, nunca esquecendo, Catarina Pinto por todo o apoio.

Índice

	Página
Resumo	i
Abstract	ii
Metodologia	iii
Agradecimentos	iv
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Abreviaturas	viii
I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	
1. Doenças Raras	5
2. Medicamentos Órfãos	12
3. Agência Europeia do Medicamento	16
4. Pedido de designação de medicamento órfão	18
5. Incentivos	23
5.1. Assistência com o desenvolvimento do medicamento	25
5.2. Assistência protocolar e aconselhamento científico	25
5.3. Taxas Reduzidas	25
5.4. Exclusividade de mercado	26
5.5. Facilidade de acesso ao procedimento centralizado	26
6. Questões Éticas	28
III. Conclusão	31
IV. Bibliografia	33

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Registo de Doenças Raras em 2014.	10
Figura 2. Procedimento geral para a designação de Medicamento Órfão.	20
Figura 3. Designação de medicamentos órfãos entre 1983 e 2014.	21
Figura 4. Atribuição da designação de medicamento órfão por área terapêutica.	22

Índice de Tabelas

Tabela 1. Medicamentos órfãos vs. medicamentos não órfãos.	14
Tabela 2. Comparação das políticas de incentivo dos medicamentos órfãos na UE e EUA.	26

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CE	Comissão Europeia
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CVMP	<i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPP	Protoporfíria Eritropoiética
EUA	Estados Unidos da América
HMPC	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>
PDCO	<i>Paediatric Committee</i>
UE	União Europeia

I. Introdução

A expressão “doença rara” refere-se a uma doença cuja prevalência na população é especialmente reduzida. A expressão “doença órfã” subentende a noção de que, tratando-se de uma doença rara, não é atrativa para a indústria farmacêutica uma vez que a produção e comercialização de novos medicamentos para tratar ou prevenir essa doença não representam um incentivo económico para o setor privado (Volmar *et al.*, 2016).

O valor da prevalência subjacente ao conceito de doença rara é diferente nos EUA e na Europa. Nos EUA, o conceito de doença rara é aplicado a qualquer doença que afete menos de 200 000 pessoas (tal como definido pelo *Orphan Drug Act* em 1983) ou apresente uma prevalência menor do que 7.5 em 10 000 pessoas. Na Europa, uma doença é reconhecida como doença rara se for grave, com elevado risco de morte, ou cronicamente debilitante, e afetar menos de 5 em 10 000 pessoas (de acordo com o definido pela Comissão Europeia (CE) para o Medicamento Órfão, Regulamento CE 141/2000 de 16 de dezembro de 1999). A maioria destas doenças afetam menos do que 1 pessoa em cada 100 000 indivíduos. Por isso, a expressão “ultra-rara” ou “ultra-órfã” é usada, na Europa, para especificar uma doença com uma prevalência inferior a 1 em 100 000 pessoas (European Medicines Agency, 2015a). Ao contrário da definição Europeia, a definição Americana não especifica o grau de severidade da doença (Volmar *et al.*, 2016).

Um medicamento “órfão” é um produto que se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença rara. No caso da Comunidade Europeia, esta designação implica a inexistência de meios de diagnóstico, prevenção ou tratamento satisfatórios ou, em alternativa, proporcionar benefício significativo quando comparado com os meios de diagnóstico, prevenção ou tratamento disponíveis para essa doença rara (Regulamento (CE) nº141/2000, de 22 de Janeiro de 2000, do Parlamento Europeu). Contudo, não basta satisfazer este critério para que o medicamento “órfão” possa ser usado em doenças raras. Deverá, ainda, existir uma justificação científica adequada baseada, nomeadamente, em critérios de eficácia, segurança e qualidade que justifiquem a autorização para a sua comercialização (Volmar *et al.*, 2016).

O conceito de medicamento órfão não é recente. De facto, já no sec. XVI existiam várias formulações de produtos de origem vegetal usados no tratamento de doenças que, nessa época, eram consideradas doenças raras. Uma vez que essas doenças tinham um considerável impacto para o doente, não só a nível social, pela estigmatização, mas também a nível clínico, eram formados grupos multidisciplinares que integravam médicos, familiares dos doentes, etc., e que visavam estabelecer os melhores cuidados a prestar ao doente numa fase tão precoce quanto possível. Nessa altura, na Europa, o casamento entre primos ocorria frequentemente, facto que deverá ter contribuído para o aparecimento de várias doenças genéticas. Porém, essas doenças não poderiam ter sido identificadas através da análise do ácido desoxirribonucleico (ADN) uma vez que esta molécula só foi identificada no séc. XX, em 1953, por James Watson e Francis Crick. Assim, terá sido deste modo que, pelo menos ao longo dos últimos 500 anos, o diagnóstico e tratamento de doenças raras beneficiaram do interesse da comunidade médica e farmacêutica (Dooms, 2015). A primeira descrição de doença hereditária rara, a alcaptonúria, foi efetuada por Archibald Garrod, em 1902, que pela primeira vez propôs o conceito de doença hereditária do metabolismo (doença causada por uma mutação num gene codificante para uma enzima envolvida numa via metabólica específica) embora, ainda, sem a possibilidade de análise direta da molécula do ADN. Com a identificação da molécula do ADN, em 1953, e os avanços técnico-científicos verificados subsequentemente ao nível da genómica, a maioria das doenças raras conhecidas podem ser atualmente identificadas a partir da análise do ADN (Stranneheim and Wedell, 2016).

A nível mundial estima-se que todas as semanas sejam descritas 5 novas doenças, sendo que a maioria delas (cerca de 65%) tem expressão clinicamente grave e incapacitante, aparecimento precoce (66% antes dos 2 anos de idade), é causadora de dor aguda, intensa e crónica (1 em cada 5 doentes) e está associada a deficiência motora, sensorial ou intelectual (50% dos casos, 33% dos quais com um grau de incapacidade que reduz a autonomia). Doenças raras são responsáveis por 35% da mortalidade antes da idade de 1 ano, 10% entre 1 a 5 anos e 12% entre os 5 e os 15 anos (Direção-Geral da Saúde, 2008) pelo que, coletivamente, elas constituem um importante problema de Saúde Pública.

Atualmente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) que é o organismo responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos apresentados a nível da UE, estima que existam entre 5 000 a 8 000 doenças raras, das quais 80% têm natureza genética, e que estas afetem entre 6% a 8% da população, ou seja, entre 27 a 36 milhões de pessoas (cerca de 600 000 pessoas em Portugal) (Comissão Europeia, 2014).

No entanto, as doenças raras, por definição, estão associadas a um número reduzido de doentes quando comparado com outras patologias de maior prevalência à escala global, tais como as doenças cardiovasculares e o cancro. Por isso, elas são pouco atrativas ao investimento em investigação e comercialização de medicamentos órfãos porque estes são destinados a um pequeno número de doentes (Rare Diseases Europe, 2014). Por isso, desde a década de 90 que tanto a UE como os estados membros começaram a desenvolver uma política de saúde dirigida também para as doenças raras. O primeiro texto legislativo Europeu relacionado com doenças raras e medicamentos órfãos é o Regulamento (CE) n° 141/2000, aprovado a 16 de Dezembro de 1999. Este Regulamento representou o início do compromisso a nível Europeu para o desenvolvimento de políticas que visem melhorar os cuidados prestados aos doentes afetados com uma doença rara a diferentes níveis, tais como a organização dos cuidados de saúde, diagnóstico, investigação, terapias, serviços de informação e de apoio. De facto, as doenças raras representam um verdadeiro desafio em Saúde Pública pelo número reduzido de doentes, escassez de conhecimentos sobre a doença e formação altamente especializada por parte dos profissionais envolvidos no seu diagnóstico, prevenção e tratamento. Deste ponto de vista, a cooperação ao nível da UE foi incentivada visando contribuir para um nível de difusão adequada da informação/conhecimento e para uma utilização mais eficiente dos recursos técnicos e humanos (Rodwell and Aymé, 2015). No entanto, subsistem dilemas éticos no que concerne à opção de minorar questões globais de saúde, tais como a pobreza e a subnutrição, comparativamente à opção de tratamento de doenças raras (Isaacs, 2014).

Neste contexto, a informação a seguir apresentada visa explorar a perspetiva europeia em relação às doenças raras e aos medicamentos órfãos a nível de estratégias adotadas, organizações envolvidas, enquadramento legislativo e, de um modo geral, das atividades

desenvolvidas ao longo dos anos para melhorar a qualidade de vida dos europeus portadores de doenças raras.

II. Desenvolvimento

1. Doenças Raras

A “doença” pode ser definida como um conjunto de sintomas específicos que afetam um indivíduo, alterando o seu estado normal de saúde ou provocando distúrbios das suas funções físicas e mentais (Tikkinen et al., 2012).

Na Europa, uma doença ou perturbação é definida como “rara” quando afeta menos de 1 por 2 000 habitantes. Em 2012, foi estimado existirem entre cerca de 6 000 a 8 000 doenças raras que, no total afetariam cerca de 30 milhões de cidadãos da UE (Rare Diseases Europe, 2012). No entanto, a legislação para as doenças raras varia entre os diferentes países, sendo que não existe uma definição única para o conceito de doença rara, por exemplo no Japão uma doença rara pode ser definida como uma doença com um número de doentes inferior a 50 000 mil pessoas, ou seja, 1 doente por cada 2 500 pessoas; na Austrália não mais do que 2 000 pessoas, ou seja, 1 doente a cada 9 100 pessoas (Sepodes e Mota-Filipe, 2013).

Exemplos da situação em vários Estados-Membros no que se refere à definição de doenças raras (Comissão Europeia, 2014):

- Suécia: uma doença rara é definida como uma doença que afeta 1 doente por cada 1500 pessoas, afetam menos de 100 pessoas por milhão, e que conduzem a um acentuado grau de incapacidade;
- Finlândia: doença grave/debilitante que afeta não mais de 1 em 2 000 pessoas;
- Dinamarca: não estabeleceu uma definição oficial de doença rara, considerando que afeta não mais de 500-1 000 doentes;
- Estónia: não dispõe de uma definição oficial de doença rara, aceitando a definição da UE;
- Bélgica: define a doença rara como uma doença que coloca a vida em perigo ou é cronicamente debilitante e que tem uma prevalência tão baixa que exige a

combinação de esforços especiais para a abordar; a título indicativo, na UE uma prevalência baixa significa que a doença afeta menos de 5 em cada 10 000 pessoas.

- Portugal: A doença rara é uma doença crónica, maioritariamente debilitante e muitas vezes potencialmente fatal precocemente, que requer esforços combinados especiais de várias áreas de intervenção; estima-se que existam cerca de 680 000 pessoas portadoras destas patologias de acordo com o Despacho n.º 2129-B/2015.

A nível mundial estima-se que sejam descritas 5 novas doenças raras por semana. A maioria dessas doenças tem uma expressão clínica grave e incapacitante, com aparecimento precoce antes dos 2 anos de idade, e geralmente associada a multideficiências (deficiência motora, sensorial ou intelectual) de acordo com o Despacho n.º 2129-B/2015.

Os sintomas de algumas doenças raras, tais como a atrofia muscular espinhal, doenças do lisossoma, fibrose cística ou a polipose adenomatosa familiar, podem aparecer durante a infância. Contudo, mais de metade das doenças raras aparece na idade adulta, tais como carcinomas de células renais, glioma e leucemia mielóide aguda (European Medicines Agency, 2015a).

O conhecimento médico e científico é praticamente inexistente para a maioria das doenças raras, estimando-se que menos de 1 000 doenças raras estejam bem documentadas na literatura. Não obstante, o número de publicações científicas tem vindo a aumentar significativamente, nomeadamente a nível da identificação de novos síndromes. A continuidade da investigação neste domínio, é por isso, muito importante uma vez que um nível de conhecimento adequado acerca destas doenças será essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que permitam ao doente, portador de uma doença rara, uma maior longevidade com maior qualidade (European Medicines Agency, 2015a).

Vários são os aspetos que dificultam a prestação de cuidados de saúde a pessoas afetadas com doenças raras, dos quais se destacam os seguintes (Commission Expert Group on Rare Diseases, 2016):

- As doenças raras são frequentemente crónicas, altamente complexas, gravemente incapacitantes e muitas vezes afetam a expectativa de vida;
- Uma percentagem elevada de pessoas afetadas com doenças raras apresentam atraso motor, neurossensorial e/ou intelectual; mesmo na ausência destas alterações, a doença rara está, geralmente, associada a algum grau de incapacitação com impacto significativo na qualidade de vida do doente;
- O conhecimento sobre as doenças raras é geralmente escasso ou limitado;
- Para a maioria das doenças raras não existe tratamento ou os tratamentos existentes não permitem controlar a totalidade dos sintomas associadas à doença.

Potenciais dificuldades encontradas pelos doentes afetados com doenças raras (Associação Portuguesa de Neuromusculares, 2016):

- Atraso e falha no diagnóstico;
- Falta de informação acerca da doença;
- Falta de referências para profissionais qualificados;
- Falta de disponibilidade de cuidados com qualidade;
- Falta de benefícios sociais;
- Fraca coordenação dos cuidados de internamento e de consulta externa;
- Autonomia reduzida;
- Dificuldade na reintegração no mundo do trabalho e nos ambientes social e familiar.

As pessoas afetadas com uma doença rara necessitam, frequentemente, de acompanhamento, cuidado e apoio de profissionais de saúde diferenciados, bem como de assistentes sociais e outros prestadores de serviços, o que exige um elevado nível de coordenação que não é fácil de concretizar na maioria dos sistemas de saúde. Para além disso, os profissionais de saúde e outros agentes desta complexa rede de cuidadores, nem sempre têm um nível adequado de conhecimento sobre a doença e/ou tipo de cuidados a prestar ao doente. Adicionalmente, os prestadores de serviços dentro de uma gama de setores poderão apresentar alguma relutância quanto ao seu envolvimento na gestão de doenças relativamente às quais o seu conhecimento é relativamente limitado. Esta problemática tem naturalmente impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas com estas doenças, tal como demonstram vários estudos que comparam a qualidade de vida de pessoas com uma doença crónica rara com a de pessoas afetadas por doenças crónicas mais prevalentes, tanto a nível físico quanto psicossocial, concluindo que as primeiras são negativamente mais afetadas quando considerados os indicadores assistência médica e impacto sócio-económico (Comissão Europeia, 2014).

No sentido de proporcionar ao doente com uma doença rara o acesso aos melhores cuidados de saúde no âmbito do espaço Europeu, a nível da CE foram propostas várias iniciativas ao longo do tempo, das quais se destacam as seguintes (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, 2014):

- A 11 de novembro de 2008, a Comissão sobre Doenças Raras apresentou uma comunicação intitulada “Desafio da Europa” no âmbito da qual foi definida uma estratégia global da CE para apoiar os Estados-Membros a nível do diagnóstico, tratamento e cuidados de saúde dos 36 milhões de cidadãos da UE com doenças raras. A referida comunicação foi elaborada pela CE, em estreita colaboração com as *EC Rare Diseases Task Force*. O presente comunicado centra-se em três áreas principais: 1) Melhorar o reconhecimento e a visibilidade das doenças raras; 2) Promover políticas de apoio a doenças raras nos diferentes estados membros visando uma estratégia global coerente; e 3) Desenvolver a cooperação, coordenação e regulação para as doenças raras a nível da UE.
- Em 8 de Junho de 2009, o Conselho Europeu atribuiu aos Estados-Membros a responsabilidade em apoiar e fortalecer a adoção, até ao final de 2013, de planos

e estratégias nacionais para responder a doenças raras: melhorar o reconhecimento e a visibilidade das doenças raras, incentivar a investigação sobre doenças raras e promover ligações entre os centros de especialização profissional de diferentes países através da criação de redes europeias de referência. Estas redes europeias de referência têm por objetivo melhorar a difusão do conhecimento e a partilha de experiências e, se necessário, facilitar a identificação dos centros para onde os doentes possam ser encaminhados no caso de necessidade. Neste âmbito, o papel das organizações de doentes também se destaca como particularmente importante.

- Entre 2008 e 2011, a CE financiou também o Projeto Europeu para Planos Nacionais de Desenvolvimento das Doenças Raras (EUROPLAN22). O principal objetivo do projeto era fornecer às autoridades sanitárias nacionais ferramentas de apoio para o desenvolvimento e implementação de planos nacionais e de estratégias para as doenças raras, tal como recomendado pelo Conselho Europeu.
- Em 28 fevereiro de 2011 foi criada a diretiva 2011/24 /UE relativa à aplicação dos direitos dos doentes em cuidados de saúde transfronteiriços. A diretiva tem por objetivo facilitar o acesso aos cuidados de saúde para os cidadãos da UE com doenças raras e incentivar a cooperação entre Estados-Membros da UE no domínio da prestação de diagnóstico e tratamento de doenças raras. Contudo, se um tratamento em particular não é reembolsado no país de origem do doente, ele não será reembolsado quando acedido noutro Estado-Membro. A possibilidade de exigir uma autorização prévia para "cuidados hospitalares" e reembolso corresponderá ao montante que os doentes receberiam no seu país de origem.
- Entre 2011 e 2013, a Comissão da UE de Peritos em Doenças Raras (EUCERD) foi encarregada de ajudar a CE, na consulta junto dos organismos especializados dos Estados-Membros e cooperação com as autoridades europeias competentes, nos domínios da investigação e ação de saúde pública, bem como de outros aspetos relevantes em doenças raras.

Em janeiro de 2014 havia 588 registos de doenças raras distribuídos do seguinte modo: 62 europeus, 35 mundiais, 423 nacionais, 65 regionais e 3 indefinidos (Figura 1). A maioria dos registos foi elaborada em instituições públicas ou académicas, as quais procedem à sua gestão. Uma minoria é gerida por empresas farmacêuticas ou de biotecnologia, enquanto outros são geridos por organizações de doentes. Dada esta multiplicidade, a falta de interoperabilidade entre as diversas instituições e organizações envolvidas na promoção e atualização dos registos de doenças raras tem comprometido seriamente o potencial dessas bases de dados. Por esse motivo, o Centro Comum de Investigação da CE está atualmente a desenvolver uma Plataforma Europeia para o Registo de Doenças Raras. Os principais objetivos dessa plataforma consistem em proporcionar um ponto de acesso central para a informação de todas as partes interessadas sobre os registos de doentes com doenças raras, prestar apoio aos registos novos e aos já existentes tendo em vista a sua interoperabilidade, fornecer ferramentas informáticas para conservar a colheita de dados e sediar as atividades das redes de vigilância. Com esse intuito foi criado o projeto *Rare Best Practices*, financiado pela CE, com o objetivo de proporcionar melhores práticas e uma melhor partilha do conhecimento clínico sobre as doenças raras (Comissão Europeia, 2014).

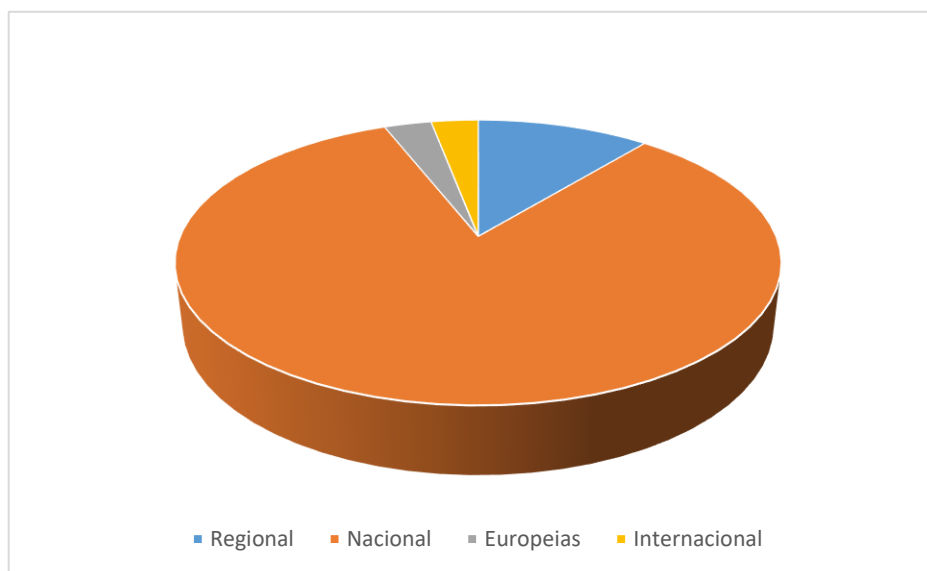


Figura 1. Registo de Doenças Raras em 2014. Do total de 588 registos, cerca de 11% são europeus, 6% mundiais, 72% nacionais e 11% regionais. (Comissão Europeia, 2014).

Nesse sentido, em Portugal, a Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, criou um cartão para proteção especial dos doentes afetados por uma doença rara – Cartão da Pessoa com Doença Rara. A requisição desse cartão é realizada pelo médico na Plataforma de Dados da Saúde e visa os seguintes aspetos (Cartão da Pessoa com Doença Rara, 2014):

- Assegurar que nas situações de urgência e/ou emergência, os profissionais de saúde tenham acesso à informação relevante da pessoa com doença rara e à especificidade da situação clínica, permitindo o melhor atendimento do doente;
- Melhorar a continuidade de cuidados, assegurando que a informação clínica relevante da pessoa com doença rara está na posse do doente, num formato acessível, e que o acompanha nos diferentes níveis de cuidados de saúde;
- Facilitar o encaminhamento apropriado e rápido para a unidade de saúde que assegure, efetivamente, os cuidados de saúde adequados ao doente.

2. Medicamentos Órfãos

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, um medicamento é definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas, ou que se possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.”

A produção de um medicamento está assente em três premissas básicas: a sua utilização, a sua necessidade terapêutica e o seu potencial do ponto de vista económico (Souza *et al.*, 2010).

O termo “Medicamento Órfão” foi utilizado pela primeira vez em 1968 para descrever medicamentos que poderiam ser úteis, uma vez que não estariam disponíveis no mercado. A palavra “órfão” surgiu pela primeira vez na literatura médica nos anos 60, relacionada com o uso de medicamentos para adultos em crianças e lactentes (Sepodes e Mota-Filipe, 2013).

Em 1983 foi criada na FDA (*Food And Drug Administration*) uma lei, designada como *Orphan Drug Act*, assinada pelo Presidente Reagan e destinada a incentivar, através de ajuda técnica financeira, a Indústria Farmacêutica para o desenvolvimento e produção de agentes de diagnóstico e de medicamentos para o estudo, prevenção e ou tratamento das doenças raras (Acta Médica Portuguesa, 1995).

Os EUA foram os pioneiros no estabelecimento de políticas de apoio ao desenvolvimento de Medicamentos Órfãos, definindo doença rara como qualquer doença que afeta menos de 200 000 indivíduos, ou seja, 1 doente por cerca de 1 500 pessoas. O Japão foi o segundo país do mundo a introduzir a legislação. Na Europa, a CE apresentou em julho de 1998 uma proposta de Regulamento sobre medicamentos órfãos que foi aceite em dezembro de 1999 e publicada em 22 janeiro de 2000 como Regulamento (CE) n.º 141/2000. Este Regulamento veio instituir um procedimento comunitário para a definição de medicamento órfão, criar incentivos à investigação, desenvolvimento e introdução no

mercado destes medicamentos. De acordo com esse regulamento, apenas os medicamentos para uso humano podem ser designados como medicamentos “órfãos” (Sepodes e Mota-Filipe, 2013).

Designa-se por medicamento “órfão” aquele que se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia grave, ou cronicamente debilitante, e que afeta até 5 em cada 10 000 pessoas na UE. Estes medicamentos são denominados de “órfãos” porque, em condições normais de mercado, a indústria farmacêutica tem pouco interesse em desenvolver e comercializar medicamentos dado que eles são destinados apenas a um pequeno número de doentes (Rare Diseases Europe, 2014). De facto, a falta de rentabilidade é o principal fator que leva a indústria farmacêutica a demonstrar pouco interesse na investigação de doenças raras, uma vez que o valor do financiamento a atribuir à investigação é bastante elevado e o número de doentes é reduzido, resultando em custos do tratamento por paciente que são geralmente muito maiores do que para os medicamentos “não órfãos”. Dado que estas doenças afetam um número diminuto de doentes, o investimento necessário à investigação de medicamentos específicos para tratar essas doenças acaba por ser desproporcional em relação aos benefícios, sendo por isso pouco atrativo do ponto de vista económico. De facto, o desenvolvimento de um medicamento é complexo e envolve um elevado esforço de capital pois este demora anos a ser colocado no mercado, caso tenha sucesso nas sucessivas fases de desenvolvimento. Outros fatores que dificultam o seu desenvolvimento e a sua subsequente introdução no mercado são: informação clínica do medicamento, custos dos processos, potencial de utilização, expectativa dos utilizadores, tratamentos opcionais disponíveis e incidência da doença. Contudo, o número de medicamentos órfãos disponíveis no mercado está a aumentar, principalmente devido à aplicação de políticas específicas de incentivos. Exemplos de medicamentos órfãos são as terapias de substituição enzimática utilizadas no tratamento de doenças metabólicas específicas, tais como as doenças lisossomais, designadamente laronidase na mucopolissacaridose tipo I, idursulfase na mucopolissacaridose tipo II, e agalsidase alfa e beta na doença de Fabry. Estas terapias estão associadas a custos anuais elevados que variam entre 200 000 e 600 000 dólares por doente (Kanters *et al.*, 2015).

A Tabela 1 descreve as principais características que distinguem os medicamentos órfãos dos medicamentos não órfãos.

Tabela 1. Medicamentos órfãos vs. medicamentos não órfãos (adaptado de Nony *et al.*, 2014)

Medicamentos órfãos	Medicamentos não órfãos
<ul style="list-style-type: none"> • Usado numa população limitada de doentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Usado numa população ampla de doentes
<ul style="list-style-type: none"> • Muitas vezes usado apenas por alguns médicos especialistas 	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente utilizado por uma grande variedade ou número de médicos
<ul style="list-style-type: none"> • O fabricante perde frequentemente dinheiro 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior probabilidade do fabricante ganhar dinheiro
<ul style="list-style-type: none"> • A autorização de comercialização pode ser concedida em condições menos restritivas 	<ul style="list-style-type: none"> • A autorização de comercialização normalmente exige uma quantidade padrão de dados

Cerca de 15 a 20% das doenças raras só afetam crianças, enquanto 55% das doenças raras afetam adultos e crianças, sendo estimado que cerca de 20% da população da UE, ou seja, 100 milhões de pessoas, apresente uma idade inferior a 16 anos (prematturos, recém-nascidos, crianças, adolescentes). A administração de medicamentos órfãos a crianças implica riscos específicos para esta faixa etária. No entanto, os estudos de medicamentos são executados pela indústria farmacêutica principalmente em jovens adultos e não em crianças devido aos elevados riscos, tais como, efeitos adversos (overdose), ineficácia (subdosagem) e formulação imprópria. Deste modo, a base para o desenvolvimento e autorização de um medicamento para os subgrupos pediátricos deve

obedecer a critérios de qualidade, eficácia e segurança, de acordo com o estabelecido pelo Comité Pediátrico (European Medicines Agency, 2007).

3. Agência Europeia do Medicamento

A EMA desempenha um papel central no desenvolvimento e na autorização de medicamentos para doenças raras. Criada em 1995, a EMA é um organismo descentralizado da UE e está sediada em Londres. A sua principal atribuição é a proteção e a promoção da saúde pública e animal através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário. Esta Agência é, por isso, responsável pela análise dos pedidos de patrocinadores para a designação de medicamentos para doenças raras. Para beneficiar dos incentivos, os que pretendam desenvolver um medicamento órfão devem apresentar um pedido à EMA solicitando a designação de “medicamento órfão” para o seu medicamento. A aplicação é avaliada pelo Comitê da Agência dos Medicamentos Órfãos (COMP), que fornece o seu parecer sobre a possibilidade de qualificação como medicamento órfão para o tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma doença rara. O COMP tem como competências: aconselhar a CE na elaboração e desenvolvimento de uma política de atuação da UE para os medicamentos órfãos, apoiar a CE nas discussões internacionais sobre questões relativas aos medicamentos órfãos e nos contactos com grupos de apoio aos doentes, e apoiar a CE na elaboração de normas de orientação e assistência no intercâmbio de informação e revisão dos pedidos. Se o COMP emitir um parecer positivo e o estatuto de medicamento órfão for concedido, a empresa tem acesso aos incentivos por parte da UE (European Medicines Agency, 2015b).

Os comités científicos da EMA são os seguintes (European Medicines Agency, 2010a):

- **Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP):** responsável pela preparação das posições oficiais da EMA em todas as questões relacionadas com os medicamentos de uso humano, desde a avaliação à farmacovigilância;
- **Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP):** responsável pela preparação das posições oficiais da EMA em todas as questões relacionadas com os medicamentos veterinários;

- **Comité de Medicamentos Órfãos (COMP):** responsável pelas questões relacionadas com os denominados produtos órfãos (sem classe terapêutica) destinados ao diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças que podem causar graves lesões ou perigo de vida em menos de 5 em cada 10 000 pessoas na UE;
- **Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC):** responsável pela simplificação do processo de registo medicamentos à base de plantas na UE (este Comité resultou de um grupo de trabalho originalmente formado com a missão de proceder ao reconhecimento das potencialidades da medicina tradicional);
- **Comité Pediátrico (PDCO):** responsável pela avaliação das condições utilizadas na investigação de medicamentos na população pediátrica e da sua conformidade com a legislação comunitária;
- **Comité de Terapias Avançadas (CAT):** composto pelos melhores especialistas europeus de diferentes especialidades, tem como responsabilidade avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos baseados em terapias avançadas e acompanhar a sua evolução científica na UE.

4. Pedido de designação de medicamento órfão

O processo de desenvolvimento de medicamentos é característico para cada medicamento individual. Para medicamentos inovadores, isto é, medicamentos recentemente implementados no mercado com um valor adicional, o processo de identificação e caracterização é muito complexo e inclui muitos aspetos diferentes, tanto a nível tecnológico como administrativo. Em geral, para cada 10 000 compostos investigados, apenas 5 atingem a fase dos ensaios clínicos (Ekdom, 2006).

O desenvolvimento de um medicamento pode ser dividido em diferentes fases. Na primeira fase (em média cerca de 2 anos), devem ser definidos, identificados e validados os alvos específicos, e a pesquisa desenvolve-se essencialmente a um nível básico de investigação. Nos ensaios de segunda fase (aproximadamente entre 3-6 anos), conhecida por fase de triagem e pré-clínica, milhares de compostos poderão ser rastreados com vista à identificação dos compostos principais, os quais poderão ser, ainda, quimicamente ou geneticamente manipulados para aumentar a atividade e diminuir os efeitos colaterais. A terceira fase é caracterizada por ensaios clínicos (aproximadamente 6-7 anos). A fase de pesquisa clínica é caracterizada por três tipos de ensaios clínicos: Fase I, Fase II e Fase III. Nos ensaios clínicos de Fase I, a droga candidata é testada em pacientes após a obtenção de resultados positivos adequados em animais (avaliação da compatibilidade do fármaco). A Fase II compreende ensaios controlados com placebo, envolvendo cerca de 100-300 pacientes voluntários, visando avaliar se a substância tem um efeito benéfico. Nos estudos da Fase III, a droga é testada em grandes ensaios controlados com placebo, randomizados. Isto é feito utilizando um grande número de pacientes, 1 000 - 5 000, para permitir a obtenção de resultados estatisticamente significativos. Numa quarta fase (cerca de 2-4 anos) e após a obtenção de resultados positivos nas fases de ensaios clínicos I a III, a empresa farmacêutica irá solicitar junto das autoridades competentes o registo do medicamento devendo, para isso, facultar toda documentação prevista, nomeadamente os resultados obtidos nos ensaios clínicos, com vista à sua avaliação. Ultrapassada esta etapa, o plano de comercialização será executado mantendo continuamente a vigilância e a monitorização sobre a segurança do medicamento comercializado (Ekdom, 2006).

O pedido de designação de medicamento órfão na UE pode ser feito em qualquer estágio de desenvolvimento, nomeadamente antes da apresentação do pedido de autorização de comercialização. É recomendado que o pedido seja realizado o mais cedo possível durante o ciclo de desenvolvimento a fim de beneficiar do montante máximo dos incentivos disponíveis. Os produtos que recebem a designação de medicamento órfão são publicados no site da EMA e, por isso, são do conhecimento público (Premier Research, 2015).

No ano de 2014, registou-se por parte da EMA o maior número de recomendações de autorização de comercialização de medicamentos órfãos. Dos 82 medicamentos para uso humano recomendadas em 2014, 17 são destinados ao tratamento de uma doença rara, oferecendo terapias para doenças relativamente às quais existem poucas ou nenhuma opções de tratamento. Entre elas, está o primeiro medicamento para o tratamento de distrofia muscular de Duchenne, bem como o primeiro tratamento para a protoporfíria eritropoiética (EPP), uma doença genética rara que provoca intolerância à luz. Vias reguladoras especiais foram utilizadas para estes medicamentos (autorização condicional de comercialização para a distrofia muscular de Duchenne, e aprovação em circunstâncias excecionais para a EPP). Esses mecanismos visam acelerar o acesso ao mercado de medicamentos que têm potencial para tratar doenças para as quais existem tratamentos já disponíveis, ou trazer benefício adicional para os pacientes face às terapias existentes, mas para os quais não é, ainda, possível fornecer a informação completa no momento do pedido de autorização de comercialização (European Medicines Agency, 2015c).

Quando o pedido de designação se baseia na raridade da doença, o promotor terá de demonstrar, aquando da submissão do pedido, que o «ponto de prevalência» da doença está concordante com o estipulado no artigo 3º do Regulamento (CE) nº141/2000, ou seja, a doença não pode afetar mais do que 5 em cada 10 000 pessoas no caso da UE. As designações baseadas na existência de um benefício clínico significativo são alvo de nova avaliação, por parte do COMP, antes da submissão do pedido de AIM (autorização de introdução no mercado) e, novamente, antes da adoção da opinião, por parte do CHMP. A designação de medicamento órfão poderá ser alvo de um processo de revisão. Cabe ao COMP avaliar se o medicamento ainda cumpre com os pressupostos estipulados no artigo 3º do Regulamento CE nº 141/2000, subjacentes à obtenção da designação o que, regra

geral, ocorre no final do quinto ano de comercialização do medicamento órfão. O resultado da avaliação do COMP tem impacto no período de exclusividade que é concedido aquando da aprovação da designação, podendo este manter-se inalterado ou reduzido para 6 anos. O procedimento geral para a designação de Medicamento Órfão é apresentado na Figura 2.

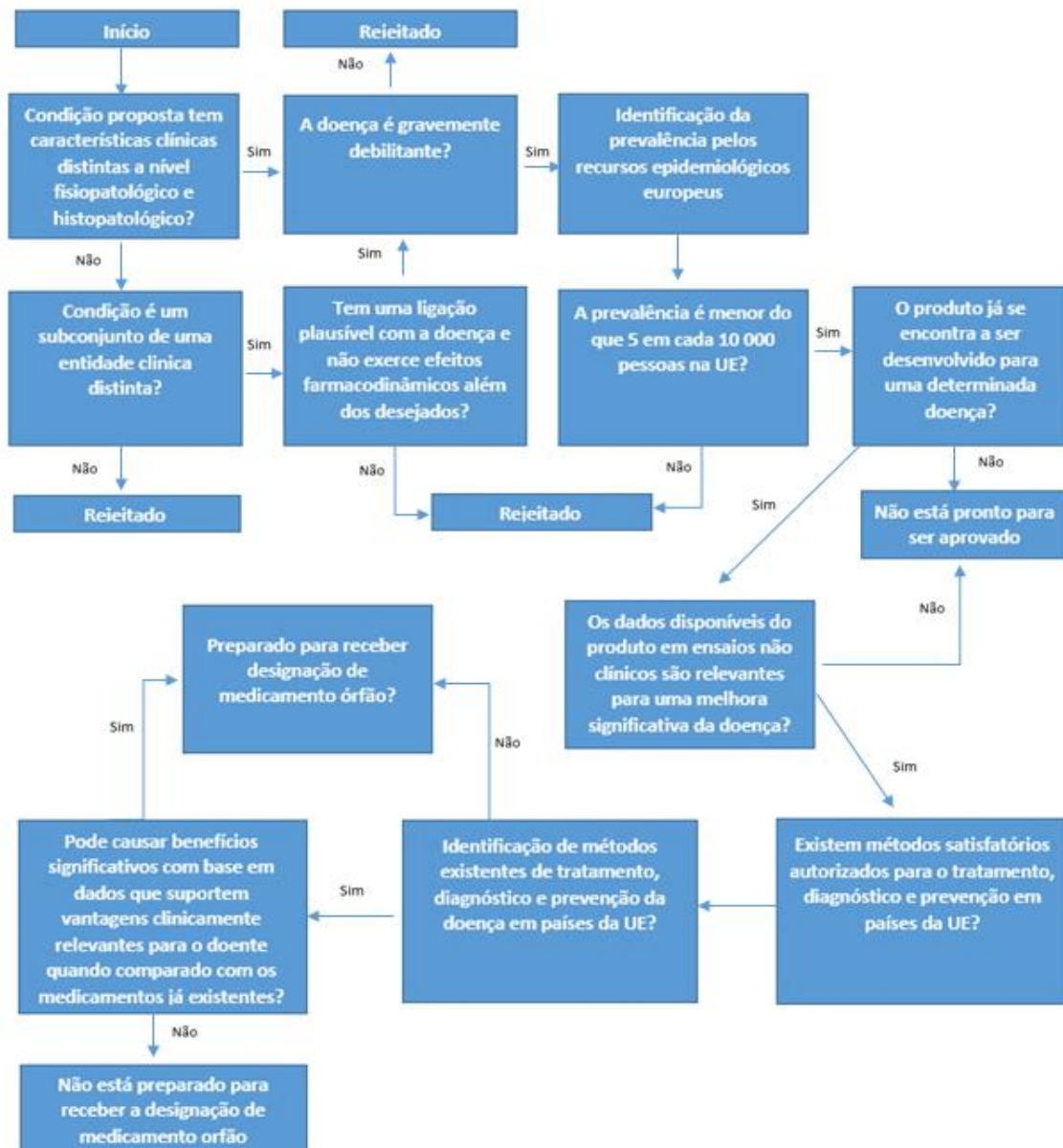


Figura 2. Procedimento geral para a designação de Medicamento Órfão (adaptado de European Medicine Agency, 2015d).

Entre 1983 e 2014 registou-se um aumento dos pedidos de designação de medicamentos órfão, especialmente a partir de 2003 (Figura 3), demonstrando o impacto positivo da política de incentivos praticada pela Europa e pelos Estados Unidos.

USA, EU & Japan Designations per Year (1983-2014)

Source: EvaluatePharma* 30 September 2015

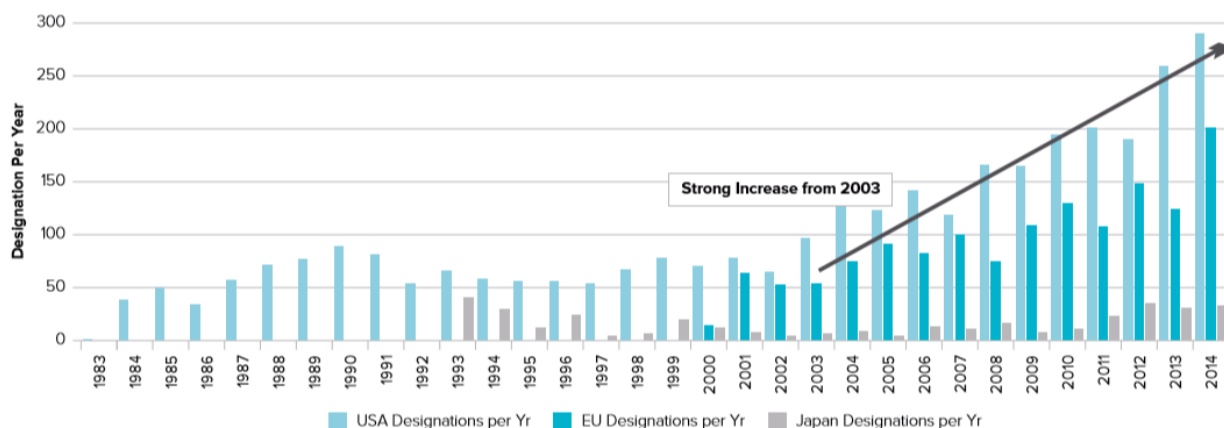


Figura 3. Designação de medicamentos órfãos entre 1983 e 2014 (adaptado de EvaluatePharma, 2015).

Decorridos 14 anos desde a implementação da legislação sobre os medicamentos órfãos na Europa, pode dizer-se que esta iniciativa foi bem-sucedida, com mais de 800 medicamentos designados como órfãos pela CE. Cerca de 30% das designações atribuídas referem-se a medicamentos inovadores, onde se incluem os anticorpos monoclonais ou medicamentos que utilizam novas abordagens tecnológicas, como a nanotecnologia. Uma das aplicações mais visíveis da nanotecnologia na medicina é, sem dúvida, a nível dos sistemas de libertação controlada e dirigida de fármacos, por exemplo no transporte de fármacos anti-tumorais (Ordem dos Farmacêuticos, 2011). Em 2010, o maior grupo de medicamentos órfãos para os quais o COMP emitiu um parecer positivo (~45 %) destinava-se a doenças oncológicas, seguido das doenças músculoesqueléticas (~ 12 %) e as doenças imunológicas e as doenças metabólicas (cada uma com ~10 %) (Figura 4).

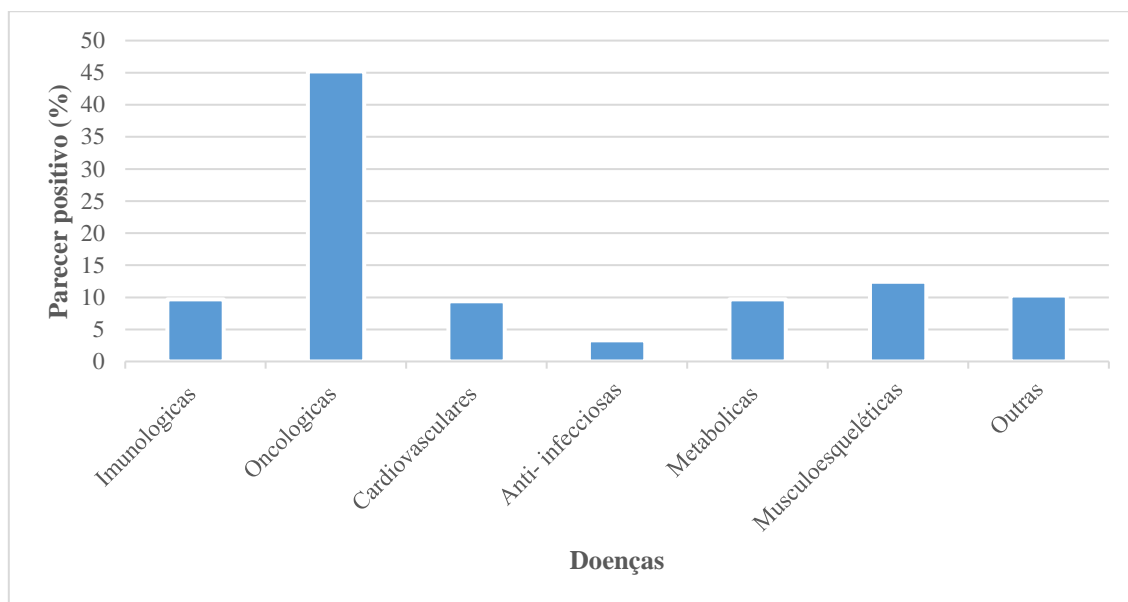


Figura 4. Atribuição da designação de medicamento órfão por área terapêutica (adaptado de European Medicines Agency, 2010b).

Em conclusão, nos últimos anos, o número de pedidos apresentados à EMA para a designação de medicamento órfão tem aumentado significativamente. O interesse contínuo no processo de designação de medicamento órfão por parte de empresas farmacêuticas e outros agentes envolvidos indica que mais medicamentos órfãos continuarão a se desenvolver e comercializados nos próximos anos, melhorando expectavelmente a oferta terapêutica para pacientes com doenças raras.

5. Incentivos

A concessão de novos medicamentos patenteados é o resultado de um longo processo de investigação e reveste-se de grande importância, quer para as empresas farmacêuticas quer para as instituições académicas. Tal como referido anteriormente, esse processo envolve, geralmente, várias etapas, incluindo a síntese de muitos análogos, estudos *in vitro* e *in vivo*, e ensaios clínicos. Essas etapas levam bastante tempo a desenvolver e são necessárias para garantir a eficácia e a segurança do medicamento. No entanto, apesar do número elevado de novos compostos que são concebidos, testados e patenteados para uma possível aplicação como novos produtos farmacêuticos, apenas uma pequena quantidade desses novos compostos são selecionados para desenvolvimento. Por se tratar de um processo muito moroso e dispendioso, a indústria farmacêutica analisa previamente a rentabilidade potencial face ao custo da investigação e ao preço de comercialização do medicamento, o que por vezes origina a prática de preços elevados, nomeadamente no caso dos medicamentos órfãos. Face a este aspeto dos medicamentos órfãos, os três grupos de interesse em saúde (ou seja, as empresas, farmacêuticas, os decisores políticos e os pacientes) têm posições divergentes e, em geral, o preço dos medicamentos órfãos é considerado elevado quer pelos governos quer pelos doentes. As causas do elevado preço dos medicamentos órfãos não são, no entanto, claras tendo sido associadas à exclusividade de mercado e/ou como resultado do pequeno mercado e outros problemas relacionados. Em geral, as empresas farmacêuticas não concordam com esta posição, alegando que a raridade de uma doença órfã requer, comparativamente a outras doenças mais prevalentes, a afetação de mais recursos a nível da pesquisa e do desenvolvimento do medicamento, com subsequente impacto no seu custo final. Uma pesquisa realizada em 2006 revelou que os preços dos medicamentos órfãos são altamente influenciados pelos seguintes fatores (Ekdom, 2006):

- Eficácia
- Benefícios clínicos
- Custos com pesquisa e desenvolvimento
- Prevalência da doença

Tal como referido anteriormente, o termo "medicamento órfão" foi introduzido pelos governos dos países desenvolvidos para incentivar a produção e a comercialização de medicamentos destinados ao tratamento de doentes que sofrem de doenças raras. Com o intuito de aliciar a indústria farmacêutica, foram introduzidos nos últimos anos incentivos monetários para o desenvolvimento de "medicamentos órfãos" de "doenças raras", quer nos EUA, Japão e UE onde um pequeno número de doentes são afetados por uma condição rara em comparação com a população em geral. Esses incentivos foram promovidos tendo por base o facto do custo do desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras não ser, *à priori*, recuperável através da comercialização desses medicamentos (Kontoghiorghe *et al.*, 2014).

Como uma grande parte da pesquisa da indústria farmacêutica é dirigida para a conquista de quotas de mercado, é fácil perceber que não é possível recuperar o investimento, da ordem dos milhões de euros, num mercado tão pequeno como é o de cada um dos fármacos destinados à terapêutica das doenças raras. Por isso são atribuídos os seguintes incentivos (European Medicines Agency, 2015a):

- Assistência ao desenvolvimento do medicamento (subsídios da UE para a investigação);
- Assistência protocolar e aconselhamento científico;
- Redução de taxas;
- Proteção contra a concorrência no mercado uma vez que o medicamento é autorizado com garantia de exclusividade de mercado durante 10 anos;
- Facilidade de acesso ao procedimento centralizado.

O promotor tem a possibilidade de requerer uma redução do valor das taxas pagas à Agência, podendo usufruir deste incentivo apenas após ser tomada a decisão formal sobre a designação de medicamento órfão. Estas taxas aplicam-se às seguintes situações: autorização de introdução no mercado, inspeções, alterações dos termos da autorização

de introdução no mercado e ao aconselhamento científico a nível dos protocolos experimentais (European Medicines Agency, 2015a).

5.1. Assistência com o desenvolvimento do medicamento

As organizações que se proponham desenvolver medicamentos órfãos poderão usufruir de subsídios no âmbito de programas comunitários ou de programas propostos pelos Estados Membros, bem como de iniciativas de apoio à investigação e ao desenvolvimento, incluindo os programas do quadro comunitário. A assistência com o desenvolvimento do medicamento poderá, ainda, incluir reduções nos impostos, até 50% dos custos da investigação clínica, e atribuição de subsídios anuais para suportar os custos com os ensaios clínicos. Estes benefícios fiscais são geridos, quer pela UE quer pelos seus Estados Membros (Hall e Carlson, 2014).

5.2. Assistência protocolar e aconselhamento científico

A EMA pode prestar aconselhamento científico, com vista a uma otimização dos procedimentos a desenvolver, bem como orientar na preparação de dossiers em conformidade com os requisitos regulamentares europeus. Desta forma, o requerente de uma AIM para um medicamento órfão, aumenta as suas probabilidades de êxito quando efetuar tal pedido (Hall e Carlson, 2014).

5.3. Taxas reduzidas

A EMA tem uma verba disponibilizada pela CE e retificada anualmente pelo Parlamento Europeu, para financiar a redução de taxas. Esta redução é aplicada a todos os tipos de atividades centralizadas, incluindo os pedidos apresentados para obtenção de AIM, inspeções realizadas para efeitos da avaliação do pedido, alterações e assistência protocolar (Hall e Carlson, 2014).

5.4. Exclusividade de mercado

Um dos maiores incentivos na UE ao desenvolvimento de medicamentos órfãos é a exclusividade de mercado durante 10 anos, para além da habitual proteção das patentes. Durante este período, os Estados Membros abster-se-ão de conceder, aceitar, ou dar seguimento a qualquer outro pedido AIM de medicamentos similares, para a mesma indicação terapêutica (Hall e Carlson, 2014).

5.5. Facilidade de acesso ao procedimento centralizado

A avaliação científica dos pedidos de AIM, ao nível da UE, é da responsabilidade da EMA (processo centralizado). Daí os medicamentos órfãos serem obrigatoriamente sujeitos ao procedimento centralizado relativo ao pedido de AIM. Neste procedimento, os promotores apresentam um único pedido de AIM à EMA, e uma vez concedido ele é válido em todos os países da UE e Estados Membros (Ordem dos Farmacêuticos, 2011).

Tabela 2. Comparação das políticas de incentivo dos medicamentos órfãos na UE e EUA (adaptado de Hall e Carlson, 2014).

	EU	EUA
Exclusividade de mercado	10 anos	7 anos
Assistência protocolar e acompanhamento	Sim	Sim
Redução/ taxas reguladoras dispensadas	Sim	Sim
Subsídios específicos para os ensaios clínicos	Não	Sim
O crédito tributário sobre ensaios clínicos	Não	Sim

Na UE, a exclusividade de mercado pode ser alargada para além dos 10 anos, prevendo 2 anos adicionais no caso do desenvolvimento de medicamentos órfãos de uso pediátrico. Se o medicamento for suficientemente rentável, o tempo de exclusividade de mercado pode ser reduzido para 6 anos (Hall e Carlson, 2014).

Em conclusão, os incentivos incluem subsídios, créditos fiscais, isenção de taxas de utilização, e períodos longos de exclusividade de mercado. Esses incentivos têm levado ao crescimento do número de medicamentos órfãos uma vez que ajudam a reduzir os custos de desenvolvimento e os tempos de revisão, e facilitam a comunicação mais frequente e precoce com as agências reguladoras, acelerando a comercialização de medicamentos e produtos biológicos que têm o potencial de transformar as vidas das pessoas que sofrem com doenças raras.

6. Questões Éticas

“Sempre que um medicamento tenha sido identificado como *life saving* ou, considerado o único meio disponível para beneficiar um doente, é obrigação da sociedade, representada pelo seu governo, conseguir que esse medicamento esteja imediatamente disponível para esse doente” (Stephen B. Fredd, Acting Director of the Office of Orphan Drugs Products, 1986) (Acta Médica Portuguesa, 1995).

Existem grandes dilemas éticos em lidar com questões globais de saúde, como a pobreza, ou o tratamento de doenças raras. Em aproximadamente 50 000 medicamentos cerca de 10% são medicamentos órfãos, e as vendas anuais destes últimos aproximam-se dos 100 milhões de dólares (Kontoghiorghe *et al.*, 2014).

Muitos países têm desenvolvido e implementado regimes especiais para facilitar o acesso dos doentes aos medicamentos órfãos. Uma vez que as empresas farmacêuticas definem preços extraordinariamente altos para os medicamentos órfãos, supostamente para recuperar os custos de pesquisa e desenvolvimento, incluindo as tentativas fracassadas a nível do desenvolvimento do medicamento, o problema do sobrepreço dos medicamentos órfãos tem vindo a acentuar-se significativamente. Contudo, nenhuma solução foi encontrada para eliminar, em definitivo, este problema. Por exemplo o Ivacaftor (medicamento usado para o tratamento da fibrose cística), projetado para atacar o defeito molecular numa proporção de pessoas com uma mutação específica num gene regulador, tem custos de mais de US \$ 300 000 por doentes / ano, nos EUA, apesar da contribuição financeira considerável para os custos de desenvolvimento do medicamento por parte das organizações do governo dos EUA (Isaacs, 2014). Outro exemplo, já anteriormente referido, é o caso das terapias de doenças metabólicas lisossomais que estão associadas a custos anuais que variam entre 200 000 e 600 000 dólares por doente (Kanters *et al.*, 2015).

Deste modo, os incentivos para o desenvolvimento de novos medicamentos, especialmente para doenças relativamente às quais são atualmente inexistentes tratamentos eficazes, são considerados de grande importância para os investigadores

académicos e para os investigadores da indústria farmacêutica (Kontoghiorghes *et al.*, 2014).

Em muitos casos, o desenvolvimento de novas drogas é impulsionado pelo mercado e tem pouco a ver com a severidade das doenças raras nos países desenvolvidos ou com a gravidade das doenças tropicais nos países em desenvolvimento. Este facto levanta a grande questão ética: será mais importante considerar a rentabilidade do produto ou o desafio em atingir progressos na cura? Na maioria dos casos, o principal motivo para o desenvolvimento de medicamentos órfãos é o lucro dos monopólios de medicamentos patenteados e não as preocupações humanitárias para o bem-estar de um pequeno grupo de pacientes afetados com doenças raras em países desenvolvidos ou a falta de tratamento para os doentes dos países em desenvolvimento. Por esse motivo, existe uma política de incentivos que, por razões éticas, é destinada a promover a igualdade no acesso e qualidade de tratamento aos doentes que sofrem de doenças raras (Isaacs, 2014).

Outro dos grandes dilemas mundiais da saúde a nível dos medicamentos órfãos é falta de informação, bem como a segurança e eficácia desses medicamentos. Neste contexto, há muitas áreas cinzentas no desenvolvimento e utilização de novos fármacos, que a longo prazo poderão ter um impacto negativo no tratamento dos doentes, retardando o seu processo de recuperação (Hugues *et al.*, 2005).

A Declaração Universal dos Direitos do Homem das Nações Unidas e a Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança incluem declarações importantes sobre os direitos aos cuidados de saúde. O princípio ético de justiça a nível europeu implica que as necessidades da população de doentes com doenças raras sejam tratadas como qualquer minoria ou comunidade carente. Assim, o princípio para a adoção de uma política de saúde para estas doenças deve ter em conta os seguintes aspetos (Commission of the European communities, 2008).

- As doenças raras são um problema de saúde pública, podendo afetar até 8% da população, o que corresponde a uma minoria significativa;

- Os cuidados de saúde e o tratamento é uma questão de direitos humanos: a não discriminação, justiça e equidade de acesso aos cuidados de saúde exigem que sejam postas em prática políticas para atender as necessidades das pessoas afetadas por doenças raras;
- Cada país é incentivado a ter um programa de desenvolvimento para a investigação em doenças raras;
- É necessária uma abordagem abrangente para as doenças raras, incluindo educação, prevenção e diagnóstico, cuidados e terapêuticas, apoio e inclusão social, bem como apoio à investigação básica e clínica;
- Outros fatores bastante importantes para a defesa dos direitos dos doentes e para a proteção dos doentes e da sua família são a prestação duma informação de qualidade, a obtenção do consentimento informado e a salvaguarda da autonomia de decisão;
- Os doentes são um ponto-chave no desenvolvimento do conhecimento sobre doenças raras e, por isso, sugere-se a sua inclusão no desenvolvimento de políticas e serviços relacionados com estas doenças.

Para além disso, a avaliação de eficácia de custos deve considerar outros fatores além do custo do tratamento, nomeadamente os benefícios pessoais, sociais e económicos decorrentes do tratamento dessas doenças (Unicef, 2004).

Na investigação devem ser ponderados os benefícios específicos para a obtenção de informações acerca das doenças, tais como a causa de doenças mais comuns e doenças multifatoriais. Uma vez que o conhecimento sobre o processo da doença pode ser tão relevante para a sua prevenção como para o seu tratamento, este deverá ser uma prioridade em investigação.

Finalmente, a indústria deve ser incentivada a aumentar as suas contribuições, nomeadamente através de doação de produtos ou técnicas (Forman *et al.*, 2012).

III. Conclusão

A UE tem desenvolvido inúmeras iniciativas de forma a aumentar não só a qualidade de vida de pessoas com doenças raras, como também o acesso a medicamentos órfãos. Desde que o regulamento sobre os medicamentos órfãos foi aceite em dezembro de 1999, muitas medidas foram tomadas, todas elas visando melhorar quer o reconhecimento e a visibilidade das doenças raras, quer as políticas de apoio para as doenças raras em estados membros tendo por base uma estratégia global coerente de apoio ao desenvolvimento, cooperação, coordenação e regulação dessas doenças. Adicionalmente, foram fomentadas medidas de incentivo à indústria farmacêutica de forma a promover a investigação a nível dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras (Sepodes e Mota-Filipe, 2013). Neste contexto, a atribuição de incentivos monetários para atrair empresas farmacêuticas para a investigação e produção de medicamentos órfãos foi essencial para permitir compensar o facto do custo do desenvolvimento e introdução no mercado de um medicamento deste tipo não ser, em princípio, recuperado através da sua comercialização (Hall e Carlson, 2014).

A EMA, o organismo da UE responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, tem desempenhado um papel fundamental na medida em que tem contribuído para que os doentes que sofrem de doenças raras tenham acesso à mesma qualidade de tratamento que todos os outros doentes (European Medicines Agency, 2015b).

A nível mundial, estima-se que todas as semanas sejam descritas 5 novas doenças, o que dificulta substancialmente a agilização do processo que visa garantir a igualdade, a liberdade e a justiça no acesso a cuidados de saúde adequados entre doentes portadores de diferentes patologias. Deste modo, o desafio da Europa continua centrado no desenvolvimento de uma estratégia global a nível da CE orientada para o diagnóstico, tratamento e prestação de cuidados aos 36 milhões de cidadãos da UE com doenças raras e centrada na cooperação, coordenação e regulação para as doenças raras e na melhoria da partilha de informação entre Estados-Membros da UE (Direcção-Geral da Saúde, 2008). Os cuidados a prestar a pessoas que vivem com uma doença rara, crónica e debilitante, não estão restritos a cuidados médicos e paramédicos, devendo também ter

em consideração outros aspetos, tais como os aspetos sociais e psicológicos, pelo que os serviços sociais são fundamentais para a capacitação de pessoas com doenças raras, e para a melhoria do seu bem-estar e saúde global (Commission Expert Group on Rare Diseases, 2016).

Terminando com a afirmação de um doente, citada por Erica Dama em *The Lancet*, “Orphan diseases are not important unless you happen to have one” (Doenças Raras não são importantes, a não ser que se tenha uma) (*Acta Médica Portuguesa*, 1995).

IV. Bibliografia

Acta médica portuguesa (1995). [Em linha]. Disponível em <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/2705/2096>> [Consultado em 28/03/2016].

Associação Portuguesa de Neuromusculares (2016). [Em linha]. Disponível em <<http://apn.pt/apn/o-que-e-uma-doenca-rara/>> [Consultado em 6/04/2016].

Cartão da Pessoa com Doença Rara (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.dgs.pt/?cr=27842>> [Consultado em 28/03/2016].

Comissão Europeia (2014). Relatório sobre a implementação da Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras: desafios para a Europa [COM (2008) 679 final] e da Recomendação do Conselho de 8 de junho de 2009 relativa a uma ação europeia em matéria de doenças raras (2009/C 151/02). [Em linha]. Disponível em <<http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2014/PT/1-2014-548-PT-F1-1.Pdf>> [Consultado em 5/11/2015].

Commission Expert Group on Rare Diseases (2016). Recommendations to support incorporation of rare diseases into social services and policies. [Em linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/recommendations_socialservices_policies_en.pdf> [Consultado em 10/06/2016].

Commission of the European communities (2008). Communication from the commission to the european parliament, the council, the european economic and social committee and the committee of the regions. [Em linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf> [Consultado em 20/03/2016].

Conceito Saúde-Doença (2012) [Em linha]. Disponível em <<http://www.ebah.pt/content/ABAAABm5QAG/conceito-saude-doenca>> [Consultado em 14/11/2015].

Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto. *Diário da República n.º 167- I Série*. Ministério da Saúde. Lisboa

Despacho n.º 2129-B/2015. *Diário da República n.º 41- II Série*. Ministérios da saúde, da Educação e Ciência e da Solidariedade, Emprego e Segurança Social. Lisboa

Direcção-Geral da Saúde (2008). Programa Nacional para Doenças Raras. [Em linha]. Disponível em <<http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/555DD3B3-45F0-4F74-B633-28889E721BF1/0/i010420.pdf>> [Consultado em 14/11/2015].

Dooms MM (2015). Rare diseases and orphan drugs 500 years ago. *Orphanet J Rare Dis*, 10, pp.161.

Ekdorf L (2006). Price setting orphan. Dissertação de mestrado em Science & Innovation management. Medical Biotechnology Utrecht University The Netherlands. Amsterdam

European Medicines Agency (2007). The Paediatric Regulation. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/10/WC500004243.pdf> [Consultado em 03/05/2016].

European Medicines Agency (2010a). [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSARQUIVO/26_EMA.pdf> [Consultado em 03/05/2016].

European Medicines Agency (2010b). Orphan medicines in numbers. [Em linha]. Disponível em < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report2010/05/WC500090812.pdf > [Consultado em 08/04/2016].

European Medicines Agency (2015a). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp> [Consultado em 28/11/2015].

European Medicines Agency (2015b). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30> [Consultado em 28/11/2015].

European Medicines Agency (2015c). Record number of medicines for rare diseases recommended for approval in 2014. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180149.pdf [Consultado em 03/05/2016].

European Medicines Agency (2015d). Sponsor's guide to an orphan designation. [Em linha]. Disponível em < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/08/WC500191754.pdf > [Consultado em 08/04/2016].

European Union Committee of Experts on Rare Diseases (2014). [Em linha]. Disponível em <http://www.eucerd.eu/?page_id=45> [Consultado em 12/04/2016].

EvaluatePharma (2015). Orphan Drug Report. [Em linha]. Disponível em < <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD15.pdf> > [Consultado em 10/12/2015].

Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera LA, Coté TR, Edfjäll C, Gavhed D, Haffner ME, Nishimura Y, Posada M, Tambuyzer E, Groft SC, Henter JI (2012). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr*, 101 (8), pp. 805-7.

Hall AK, Carlson MR (2014). The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res*, 3 (1), pp.1-7.

Hugues, DA, Tunnage B, Yeo ST (2005). Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Q J Med*, 98, pp. 829-836.

Isaacs D (2014). Ethical dilemmas about orphan drugs for orphan diseases. *Journal of paediatrics and child health*, 50 (4), pp. 249-50.

Kanters TA, Hakkaart L, Rutten-van MölkenMP, Redekop WK (2015). Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 15 (4), pp.557-9.

Kontoghiorghes CN, Andreou N, Constatinou K, Kontoghiorghes GJ (2014). World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients. *World J Methodol*, 4 (3), pp. 163-88.

Nony P, Kurbator P, Bajard A, Malisk S, Castellan C, Chaband S, Volpert V, Eymand N, Kassai B, Cornu C, CRESim; Epi-CRESim (2014). A methodological framework for drug development in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 9, pp.164.

Premier Research (2015). Orphan Drug & Rare Disease Development: Understanding the U.S. and European Regulatory Landscape. [Em linha]. Disponível em < https://premier-research.com/wp-content/uploads/2015/07/07-07-15_pr_orphan_drugandrare_disease_wp_v03.pdf > [Consultado em 03/05/2016].

Ordem dos Farmacêuticos. (2011). Regulamento Europeu Relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de experiência e perspetivas futuras. [Em linha]. Disponível em < http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContent/Deployer_pt/docs/articleFile669.pdf > [Consultado em 23/01/2016].

Orphan Drug Act of 1983. US Food and Drug Administration. [Em linha]. Disponível em < <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf> > [Consultado em 03/05/2016].

Rare Best Practices (2015) [Em linha]. Disponível em <<http://www.rarebestpractices.eu/home>> [Consultado em 14/07/2015].

Rare Diseases Europe (2012). [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/pt-pt/content/o-que-e-uma-doenca-rara> > [Consultado em 14/11/2015].

Rare Diseases Europe (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.eurordis.org/pt-pt/content/o-que-e-um-medicamento-orfao>> [Consultado em 28/03/2016].

Regulamento (CE) nº141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 1999 (J.O. L 18/2 de 22-01-2000).

Rodwell C, Aymé S (2015). Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochim Biophys Acta*, 1852 (10 Pt B), pp.2329-35.

Sepodes B, Mota-Filipe H (2013). Doenças raras e medicamentos órfãos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2 (1), pp. 59-62.

Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwatz IVD (2010). Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: exemplo de doenças lisossômicas. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 15(3), pp. 3443-3454.

Stranneheim H, Wedell A (2016). Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. *J Intern Med*, 279(1), pp. 3-15.

Tikkinen, K.A. et al. (2012). What is a disease? Perspectives of the public, health professionals and legislators. *BMJ Open*, 2 (6), pp.

Unicef. (2004). A Convenção sobre os Direitos da Criança. [Em linha]. Disponível em < https://www.unicef.pt/docs/pdf_publicacoes/convencao_direitos_crianca2004.pdf > [Consultado em 08/04/2016].

Volmar CH, Wahlestedt C, Brothers SP (2016). Orphan diseases state of the drug discovery art. *Wien Med Wochenschr* [Epub ahead of print]